

**BEITRAG ZUR FRAGE DER
SENSIBILISIERUNG DURCH SULFONAMIDE
IN DER LOKALTHERAPIE**

Peter Wurst

1970
—

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Otto Braun-Falco

BEITRAG ZUR FRAGE DER
SENSIBILISIERUNG DURCH SULFONAMIDE
IN DER LOKALTHERAPIE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt

von

Peter Wurst

aus

München

München 1970



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. H. -J. BRANDMANN

Korreferent: Prof. Dr. O. BRAUN-FALCO

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6.10.1970

EINLEITUNG

Unter Allergie versteht man die Änderung der Reaktionsfähigkeit des Organismus auf der Grundlage eines pathogenen Antigen-Antikörpermechanismus, die durch das Einwirken eines sensibilisierenden Stoffes, z. B. eines Medikamentes, erworben wird. Eine Unterscheidung in Allergieformen vom Frühtyp und Spätyp ist heute allgemein üblich. Beim allergischen Frühtyp treten klinische Erscheinungen meist schon wenige Minuten bis zu einer halben Stunde nach Zufuhr des betreffenden Allergens auf und zwar in Form von Urticaria, Quincke Ödem oder als Arthus-Phänomen in der Haut, bei Befall anderer Organsysteme eventuell als anaphylaktischer Schock. Durch das Vorhandensein freier Antikörper ist diese Art der Allergie passiv übertragbar (Praussnitz-Küstner Versuch).

Um eine Allergieform vom Spätyp handelt es sich bei der Kontaktallergie. Die Sensibilisierung erfolgt hierbei durch Kontakt des Allergens mit der Hautoberfläche, kann aber auch parenteral oder per os präpariert werden. Bei intracutaner Applikation des jeweiligen Ekzemallergens genügen nach MIESCHER (1952) oft kleinste Mengen zur Ausbildung einer spezifischen Ekzemreaktivität, die durch BAER in einzelnen Fällen auch histologisch verifiziert wurde.

Eine krankhafte Manifestation auf dem Boden einer Allergie vom Spätyp ist das Kontaktekzem. Die passive Übertragbarkeit ist, da keine freien Antikörper vorhanden sind, nur durch Zellen des lymphoretikulären Systems möglich, was EPSTEIN und KLIGMAN (1957) durch Vollblutübertragung bewiesen haben wollen.

Bei der Vielzahl allergologisch wirksamer Substanzen ergaben sich bei der Untersuchung der Sensibilisierungsfähigkeit deutliche Unterschiede. Es gibt Stoffe, die bei einem sehr hohen Prozentsatz der Exponierten zu Allergien führen, die nach SCHULZ als obligate Sensibilisatoren bezeichnet werden, beispielsweise Nirvanol, Dinitrochlorbenzol und Urushiol. Andererseits finden sich Substanzen, die, obwohl sie in großer Anzahl vorhanden sind, nur sehr selten zu Allergien führen, z. B. Nahrungsmittel. Nach der Resorption, so nach epicutaner Applikation, gelangen die Allergene über die Lymphbahnen zu den regionären Lymphknoten der Haut, wo sie die Antikörperbildung vom Spätyp anregen. Das Ekzemallergen ruft in der Lymphozytenstammzelle eine modifizierte Eiweißsynthese hervor, die dann als erworbene Eigenschaft auf nachfolgende Lymphozyten vererbt wird. Dieses durch

"Ekzemallergeninduktion" modifizierte Eiweiß bleibt zytoplasmatisch verankert. Der Vorgang der Sensibilisierung ist damit abgeschlossen, bei Reexposition mit dem spezifischen Allergen kommt es dann zur klinisch manifesten Erscheinung in Form des Kontaktekzems. Aus einem interzellulären Ödem (Spongiose) entwickelt sich das Ekzembläschen. Histologisch ist der Nachweis von Lymphozyten charakteristisch, während bei toxisch bedingten Dermatitis die Leukozyteninfiltration im Vordergrund steht (MIESCHER 1952, BANDMANN 1960).

GRUPPENALLERGIE

Die oben angeführte Antigen-Antikörperspezifität ist jedoch nicht immer in strengem Sinn gewährleistet. Es finden sich vielmehr über die spezifischen hinaus noch weitere Reaktionen, bei denen ein gegen ein spezifisches Antigen sensibilisiertes Individuum gleichzeitig gegen weitere Substanzen allergisch reagiert. Das ist nach SPIER (1959) erklärbar durch pseudopolyvalente Monovalenz, wo eine sensibilisierende Substanz gleichzeitig in mehreren Stoffen vorhanden ist und durch pseudopolyvalente Gruppenvalenz.

Beispiel: allergische Reaktion auf Benzocain in Lichtschutzcreme und Hämorrhoidalsuppositorien.

1928 machte R. L. MAYER das erste Mal die Beobachtung, daß sich Allergien gegen Paraphenylendiamin (in der Folgezeit abgekürzt PPD geschrieben) auf andere chemisch verwandte Substanzen erstrecken. Er fand eine gleichzeitige Allergie gegen PPD, Toluidin, p-Aminophenole, Aminoazofarbstoffe, Aminoazotoluen und ihre Azetyl- und Diazetylderivate. 1936 entdeckten FLANDIN, RABEAU und UKRAINCZYK, daß Patienten, die an einer Kontaktdermatitis litten, auch positiven Ausfall der Epicutantests (= Lämpchentest) gegen PPD, Anilin, Procain und andere Lokalanaesthetika zeigten. Ähnliche Fälle wurden von TZANCK und SIDI 1940 beschrieben. TZANCK, SIDI und RAJKA wiesen auf Kreuzreaktionen zwischen p-Nitrophenol bzw. Pikrinsäure, PPD und manchen Lokalanaesthetika hin. PHILIPPS, ROGERS, SULZBERGER und Mitarbeiter beschrieben als erste 1943

eine Gruppenallergie zwischen Procainderivaten und Sulfonamiden (in der Folgezeit abgekürzt SA geschrieben). Weitere Beispiele für Gruppenreaktionen sind Streptomycin - Dihydrostreptomycin, Streptomycin - Neomycin, Promethazin - Chlorpromazin (Phenergan - Megaphen). Letztere könne nach SIDI auch auf PPD und manche Lokalanaesthetika übergreifen.

K. H. SCHULZ untersuchte 1962 folgende fünf Gruppen:

anorganische und organische Arsenverbindungen,
 aromatische Amino- und Nitroverbindungen,
 p-Aminomethylbenzolsulfonamid und verwandte Substanzen,
 Phenothiazinderivate,
 Thioglykolderivate,
 Inhaltsstoffe exotischer Hölzer.

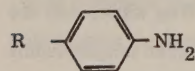
Die Erklärung der Gruppensensibilisierung umfaßt mehrere Theorien. Die eine besagt, daß das primäre Allergen mit dem sekundär die Allergie auslösenden Allergen immunochemisch so eng verwandt ist - beispielsweise durch Vorliegen derselben Allergengruppe - daß der zellständig fixierte Antikörper über diese aktive Gruppe im Molekül mit beiden Substanzen reagiert. Ein anderer Weg wäre, daß die Allergene im Organismus erst in die eigentlich wirksamen Substanzen umgewandelt werden. Gruppensensibilisierung bedeutet also die Fähigkeit chemisch definierbarer Substanzen aufgrund ihrer chemisch strukturellen Verwandtschaft, Sensibilisierungen untereinander zu fördern und/oder gegenseitig vertretbar eine allergische Reaktion auslösen zu können. HAXTHAUSEN gebrauchte hier sehr treffend den bekannten Vergleich der verschiedenen Schlüsseln, die ein und dasselbe Schloß mehr oder weniger gut öffnen können. R. L. BAER (1959), der den Ausdruck "multiple sekundär ekzematöse Empfindlichkeit" für die Gruppenallergie angewendet haben will, erklärt, daß die Entwicklung einer Gruppenallergie von der Höhe des Sensibilitätsgrades gegen das primäre Allergen abhänge. Dagegen scheine eine häufig wiederholte Exposition gegen das primäre Allergen oder ihm chemisch nahestehende Substanzen die Zahl der Gruppensensibilisierungen nicht zu erhöhen.

PARAGRUPPENALLERGIE

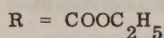
Die heute weitgehend anerkannte Theorie der Gruppenallergie der aromatischen Amino- und Nitroverbindungen ist die von TZANCK (1942) und SIDI (1945), die dieses Phänomen mit der paraständigen NH_2 -Gruppe dieser Substanzen erklärten. Seither ist der Ausdruck "PARASTOFFE" allgemein üblich.

Nachdem R. L. MAYER (1954) entdeckte, daß auch Orthoverbindungen Gruppenreaktionen mit PPD eingehen können und daß nicht alle parasubstituierten Amine als Allergene in Frage kommen, kam er zu dem Schluß, daß erst im Organismus durch Umwandlung dieser Stoffe in Chinonkörper die wirksamen Haptene entstehen, die dann mit körpereigenem Eiweiß die Verbindung zu Vollantigenen eingehen. "Die Gruppensensibilisierung gegen Verbindungen von Chinonstruktur ist eine Allergie, die durch eine große Gruppe von aromatischen Verbindungen hervorgerufen wird: aromatische Amino- und Nitroverbindungen, manche Azofarbstoffe, SA, Paraaminobenzoesäure und Derivate und in gewissen Fällen manche Phenole" (R. L. MAYER).

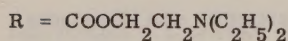
Beispiele für Parastoffe



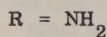
Grundformel



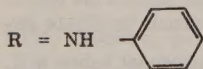
Benzocain



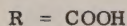
Procain



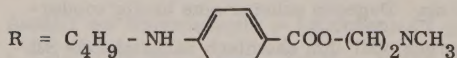
PPD



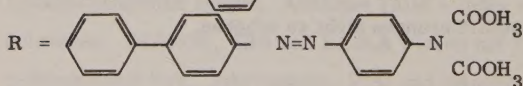
P-Aminodiphenylamin



P-Aminobenzoesäure



Pantocain



Pellidol



P-Aminophenol

"Allergische Reaktionen wurden allen bekannten SA, gleichgültig ob intern - oder häufiger - extern angewendet, zugeschrieben" (R. L. MAYER 1954, Progress in Allergy IV).

Dieser Satz bildet den Anlaß zu der vorliegenden Arbeit, in der es festzustellen gilt, inwieweit diese These heute noch mit Bezug auf die Kontaktallergie haltbar ist.

Der Autor fährt fort, daß es dabei zu den verschiedensten Formen des allergischen Kreises gekommen sei, die auch von zahlreichen anderen Autoren beschrieben worden seien. Die angegebene Häufigkeit der Sensibilisierung nach lokaler Anwendung schwanke dabei zwischen 4,1 % (PHILIPPS) und 19 % (SULZBERGER, KANOF, BAER und LÖWENBERG). Die meisten Sensibilisierungen gegen SA-derivate sind nach Ansicht von MAYER gegen den eigentlichen SA-anteil gerichtet und erstrecken sich deshalb auf eine Anzahl anderer SA. Lediglich in einem kleinen Prozentsatz ist die gesamte SA-Verbindung das spezifische Antigen. Als Beweis dafür wird die Arbeit von SULZBERGER, KANOF, BAER und LÖWENBERG (1947) herangezogen, die 254 Patienten gegen verschiedene SA sensibilisierten, wovon 10 % lediglich auf das für die Sensibilisierung verwendete SA reagierten, die restlichen 90 % zeigten Gruppenreaktionen gegen andere SA und verwandte Substanzen wie PABA, Procain oder Sulfanilsäure. Die Verteilung der Gruppenreaktionen ließ darauf schließen, daß derselbe Mechanismus und dasselbe Agens verschiedene Formen von Allergien bei verschiedenen Individuen hervorrief. Manche Patienten wurden gegen den SA-Kern, andere gegen das gesamte Molekül, wieder andere gegen gewisse sekundäre Gruppen des Moleküls sensibilisiert.

Betrachtet man die Grundformel der aromatischen Amine, so fällt auf, daß ein wesentlicher Bestandteil in der SA-Formel enthalten ist, lediglich das Radikal ist durch eine S-haltige Gruppe bestimmt. In Anbetracht der Tatsache, daß SA oder sulfonamidhaltige Substanzen in Form von Salben, Gelen, Cremes, Pudern usw. in großer Anzahl in der täglichen Praxis zur Anwendung gelangen, ist es nicht verwunderlich, daß eine reichhaltige Literatur über diese Substanzen und insbesondere über ihre tatsächlichen oder vermeintlichen Nebenwirkungen vorliegt.

LITERATURÜBERSICHT

Äußerungen, daß bei SA-medikation mit Allergien zu rechnen sei, finden sich bei zahlreichen Autoren.

So stellten TZANCK und DOBKEVITCH (1950) anhand einer Statistik von 519 Fällen bei 50 % eine Allergie gegen SA-puder fest.

Zu den häufigsten Lokaltherapeutika, die ein Kontaktekzem hervorrufen, zählt STREMPPEL (1954) Penicillin, Benzocain, Pellidol, Mafenide (Präparat Marfanil, Chemie: salzsaures 4-Aminomethylbenzol-SA) und SA.

GASCA (1962) berichtet bei 5 von 231 Fällen, die ein bakterielles Ekzem aufwiesen und mit der Kombination Sulfamerazin - Sulfaproxilin behandelt wurden, über allergische Reaktionen mit Aufblähen des Ekzems.

GOTTSCALK und WEISS (1947) führten mit 5 %iger Sulfadiazinsalbe und 5 %iger Sulfathiazolsalbe Lappchentests durch und stellten bei ersterer positiven Ausfall bei 2,3 %, bei letzterer bei 0,49 % fest (Sulfadiazin = N_1 -2-Pyrimidyl-SA, u. a. enthalten in dem Mischpräparat Ornal; Sulfathiazol = 2-Sulfanilamidothiazol, Präparat Cibazol).

DARKE (1944) beobachtete bei 5,5 % der mit Sulfathiazolsalbe behandelten Patienten eine Sensibilisierung, INGES (1943) berichtet über allergische Reaktionen bei 3,3 % der Fälle, die mit Salben, Puder oder Lotio aus Sulfathiazol oder Sulfadiazin behandelt wurden. ROBERT (1943) weist auf 4 Fälle durch Lappchentest festgestellte Sulfathiazolallergie hin.

Aus einer Statistik von KIMMIG (1952) geht hervor, daß von 33 Patienten mit allergischen Reaktionen sensibilisiert waren gegen

Mafenide	26	=	78,7 %
Sulfathiazol	2	=	6,7 %
Kombination aus Sulfatolamid und			
Sulfamerazin (Präparat Supronal)	2	=	6,7 %
Sulfatolamid (Marbadal)	2	=	6,7 %
Sulfathiazol (Globozid)	1	=	3,4 %

FROIZHEIM (1952) testete Patienten, die wegen eines Ulcus cruris mit Marfanil-Prontalbin-Puder behandelt wurden und stellte Sensibilisierungen gegen Marfanil

bei 55 und gegen Prontalbin bei 3 Patienten fest (Prontalbin = 4-Aminobenzol-SA; in der Folgezeit wird Marfanil-Prontalbin mit MP abgekürzt).

LEIBOVICI gelang es, bei Patienten mit allergischen Erscheinungen an den Augenlidern bei 2 von 10 Fällen SA als auslösende Ursache zu erkennen.

KOCH und LUTTERMANN (1947) erhielten positiven Testausfall bei allen mit Mafenide und Mafenide B getesteten Fällen und gehäufte Reaktionen bei 4-Aminobenzol-SA.

PIERINI und WAINFELD (1955) berichten über das Auftreten einer blasigen Dermatitis 48 Stunden nach Aufbringen einer SA-salbe.

SULZBERGER (1954) beschreibt den Fall einer Patientin, die an unerklärlicher Urticaria litt, bis man zufällig in einer sulfonamidhaltigen Salbe einer Kontaktperson die auslösende Ursache erkannte.

Daß nach Lokalbehandlung mit SA mit Sensibilisierung zu rechnen sei, berichten VELTMAN (1948), DE GREGORIO (1952), WALTER (1960), SAUL (1961), TZANCK und SIDI (1952), SCHOOG (1953), RUSCZAK, PROZZYNSKA und BEDNAROWICZ (1960).

ROBERT (1943) weist auf 4 durch Test festgestellte Sulfathiazolallergien hin.

Nach EHRMANN und RAAB (1960) waren 1947 noch 33 % aller iatrogen entstandenen Ekzeme durch SA verursacht gewesen, während es 1953 nur noch 5 % waren.

GANS und AUERNHAMMER (1951) bezeichnen wegen der Gefahr der Sensibilisierung die lokale Anwendung der SA geradezu als Kunstfehler.

Weitere Hinweise auf den Allergiecharakter der SA finden sich bei RUDZKI (1960), COHLAN (1960), BICKEL (1960), PHILIPPS (1946), PANCSAREVSZKI (1952), DANILOVIC und LJALJEVIC (1960), ANDERSON und WISSINGER (1959).

MARCHIONINI und NATZEL (1956) weisen in Zusammenhang mit dem primär chronischen Kontaktekzem auf Benzocain, Mafenide und Pellidol als Ursachen oft explosiv auftretender großflächiger Ekzeme hin.

Verschiedentlich wird eine Gruppenallergie sowohl der SA untereinander als auch gegen andere parasubstituierte Stoffe angegeben. Diesbezügliche, allgemein gehaltene Hinweise finden sich bei FISHER (1966), GARAT und LANDA (1954), KIMMIG (1962), JEFFERY, BORRIE und MAC DONALD (1952), ROEDIG (1957), SPIER (1953), SIDI und MAWAS (1953), SIDI und MELKI (1954), SCARPA (1955), TUREK

und BARTOSOVA (1953), GRANELLI und AGOSTINI (1958), NIKOLOWSKI (1954), SIDI und HINCKY (1955) und SCHEIFFARTH (1957).

BOLTE (1951) führte bei 47 Patienten, die ein gesichertes SA-ekzem aufwiesen, Tests durch. Dabei waren von 41 gegen MP-puder sensibilisierten Patienten gleichzeitig allergisch gegen

Mafenide	40 = 97,7 %
Sulfatolamid	3 = 7,3 %
Sulfazetamid	2 = 4,9 %
4-Aminobenzol-SA	5 = 12,2 %
4-Aminobenzol-SA pur.	18 = 43,8 %
Sulfatolamid-Sulfamerazin	4 = 9,8 %
Sulfisomidin	1 = 2,45 %
Sulfathiazol	1 = 2,45 %

Zwei gegen Sulfazetamid sensibilisierte Patienten ergaben Mitreaktionen jeweils bei 4-Aminobenzol-SA oder Sulfathiazol. Ein gegen Mafenide sensibilisierter Patient zeigte positiven Testausfall bei 4-Aminobenzol-SA pur., ein gegen Sulfisomidin sensibilisierter Patient bei Mafenide.

KOCH (1947) beschreibt 3 Fälle:

Ein 34-jähriger Mann war wegen einer Eiterung im Bereich der Orbita mit MP-puder behandelt worden, worauf sich ein Ekzem im Bereich des Kopfes und vereinzelt am Stamm ausbildete. Ein Jahr später erfolgte interne Behandlung mit einem anderen SA, worauf ein generalisiertes Ekzem auftrat.

Eine 50-jährige Frau war wegen eines Ulcus cruris mit MP-puder behandelt worden, die Folge davon war ein akutes Ekzem. Nach der Abheilung benutzte die Patientin mit MP-puder noch behaftete Wäsche, worauf das Ekzem am gesamten Körper auftrat. Ein nach Abheilung durchgeführter interner Provokationsversuch mit einem anderen SA ergab wieder ein akutes Ekzem.

Der dritte Fall zeigte nach der Behandlung eines periproktitischen Abzesses in der Umgebung ein Ekzem, das nach Abheilung und interner SA-gabe erneut aufflackerte.

Der Verfasser schließt aus diesen Fällen, daß nach äußerer SA-anwendung Sensibilisierung zu verzeichnen sei und daß nach erneuter, auch interner, Applikation eines auch chemisch anders konfigurierten SA mit der Auslösung eines allergischen Ekzems zu rechnen sei.

In einer von FISHER, PELZIG und KANOF (1958) geführten Untersuchung reagierten von 46 gegen PPD sensibilisierten Patienten ebenso gegen

Benzocain	11
PABA und Benzocain	4
Sulfanilimid	1
Procain und Benzocain	3

In einer Studie der SA-dermatitis ergaben sich bei PHILIPPS (1946) positive Läppchentests bei

SA	68 %
Sulfapyridin	30 %
Sulfathiazol	21 %
Sulfaguanidin	11 %
Sulfadiazin	7 %
Procainhydrochlorid	16 %

"SA und Procain sind nicht nur gute Sensibilisatoren und rufen zahlreiche allergische Arzneimittelreaktionen hervor", stellt RAJKA (1950) fest und fährt fort, daß sie in ihren sensibilisierenden Eigenschaften auch gegenseitig vertretbar sind und in Gruppe mit anderen Verbindungen ähnlicher chemischer Struktur gehen. Bei 23 Patienten durchgeführte Epicutantests ergaben folgendes Ergebnis:

	Positive Reaktion	Fragliche Reaktion
PPD	18	
P-Aminophenol	3	1
PPD-HCl	3	
Dimethyl-PPD	4	
Procain-Puder	7	2
Procain 1 %ig	6	
Pantocain	1	1

Benzocain	2	1
P-Aminobentene-SA	0	
Sulfathiazol als Salbe und Puder	9	
PAS	5	
PAB	2	
P-Nitranilin	3	
Farbstoffe wie Bourdeaux BL, Orange I	11	
Pellidol	2	
Metol	6	
Hydrochinon	4	
Anilin	4	

Für 5 Patienten wird SA als primärer Sensibilisator angenommen, für 2 andere als verdächtige Ursache der zur Testung Anlaß gebenden Eruption.

Seit Einführung der SA in der Lokaltherapie sei eine starke Zunahme der SA-allergischen der Haut zu verzeichnen, wobei nach äußerlicher Sensibilisierung auch oftmals eine Überempfindlichkeit nach interner Applikation auftrete, bemerkte KOCH (1948). Er testete 17 Patienten mit MP-schäden und stellte folgende positive Resultate fest:

MP	17	=	100	%
Mafenide	15	=	88,2	%
4-Aminobenzol-SA	11	=	64,7	%
Sulfatolamid	8	=	47	%

Die Sensibilisierung mit Mafenide führe zur Gruppenallergie, Beispiele anderer Parastoffe sind im Testergebnis allerdings nicht angeführt.

In einer durch KOIJ und VAN VLOTEN (1952) durchgeführten Untersuchung bei 54 Patienten mit SA-dermatitis wurden zur Testung jeweils 5%ige Lösungen verwendet. Epicutantestreaktionen auf:

Sulfanilamid	31	Benzocain	15
Sulfadiazin	12	PAB	9
Sulfanilsäure	16	PAS	5
Procain	16	PPD	16
Anilin	21	Cycloform	3

Pellidol	0	Neo-arsph. 10 %ig	7
Sulfathiazol	24	Neo-arsph. 5 %ig	2
Sulfamerazin	6	Orthoform	2
Ureum	3	Atoxyl	2
Mapharsen 1,0 %ig	6	P-Aminophenol	15
Mapharsen 0,5 %ig	1	Glycokoll	2

18 Monate später wurde bei 10 Patienten erneut eine Epicutantestung durchgeführt, mit folgendem Ergebnis:

Sulfanilamid	9
Anilin	6
PPD	5
Sulfathiazol	8
Procaïn	6

Bei durch Lokaltherapeutika ausgelösten Allergien wurden durch KRÜGER und PÜRSCHEL (1952) folgende positive Testausfälle gefunden:

Sulfosellan	79
MP-puder	72
Andere SA und Kombinationspräparate wie Mafenide und Sulfazetamid und 4-Aminobenzol-SA	18
Benzocain	44
Pellidol	14

KRUSPL und LINDEMAYR beschreiben den Fall einer 31-jährigen Ärztin, die 1951 mit Sulfamerazintabletten behandelt wurde, worauf sich ein kleinfleckiges Exanthem ausbildete. Eine Woche später nach der Anwendung von Procaïn-Penicillin Auftreten starken Juckreizes. Der Epicutantest war mit Mafenide, Sulfamerazin und Procaïn positiv.

RAJKA und HEGYI (1950) führten bei 3 Patienten Lappchentests mit folgendem Ergebnis durch:

- Fall 1: Reaktion gegenüber Sulfamid, Sulfadiazin und Sulfapyridin.
- Fall 2: Reaktion gegenüber Sulfamid, Sulfapyridin.
- Fall 3: Reaktion gegenüber Sulfathiazol, Procaïn und Benzocain.

5 Patienten wurden durch RUTHER und H. C. FRIEDRICH (1952) zur Klärung einer Allergie getestet.

Procain	5
Pantocain	3
Benzocain	4
PPD	4
P-Toluylendiamin	4
Protocid	1

In derselben Arbeit wird auf die Untersuchungen SIDIs verwiesen, der bei 13 gegen Nylon und bei 22 gegen Kautschuk sensibilisierten Patienten Kreuzreaktionen zur Paragruppe festgestellt habe und zwar in 4 Fällen gegen PPD und bei 25 % der Fälle gegen SA und synthetische Lokalanaesthetika.

MELTZER und BAER (1949) verweisen auf den Fall eines Patienten, der nach Benutzung einer Lichtschutzsalbe, die das Monoglycerol der P-Aminosalicylsäure enthielt, ein Ekzem beider Hände aufwies. Anamnestisch war eine stark positive Reaktion auf Benzocain 10 %ig in Alkohol und auf SA-einnahme bekannt. Der durchgeführte Lappchentest war positiv bei PPD, Anilin, Sulfanilamin, Sulfadiazin und Sulfaguanidin.

In einer Untersuchung von SCHNYDER und SPIER (1957) reagierten im Epicutantest positiv:

Auf 1 Parastoff	57,
auf 2 Parastoffe	40,
auf 3 Parastoffe	19 und
auf 4 Parastoffe	8 Patienten.
Auf Benzocain	73, davon 57 polyvalent,
Mafenide	53, davon 31 polyvalent,
Procain	37, davon 34 polyvalent,
PPD	37, davon 32 polyvalent,
Pellidol	19, davon 8 polyvalent,
P-Toluylendiamin	5, davon 5 polyvalent.

Über ein im Gesicht und an den Händen auftretendes Ekzem nach 2 Injektionen mit 20 %igem Natriumbenzoat berichtet SCARPA (1956). Das Ekzem hatte sich auf SA-

haltigen Puder verschlimmert, weshalb eine Lppchenprobe durchgeführt wurde, die auf Natriumbenzoat und Anilin positiv und fraglich positiv auf den SA-puder ausfiel.

In einer durch SIDI und DOBKEVITCH-MORRILL (1951) durchgeführten Epicutan-testreihe bei gegen SA sensibilisierten Patienten reagierten positiv gegen:

PPD	77 %
SA	32 %
PPD und SA	32 %

Von 54 Fällen, die eine Dermatitis gegen PPD entwickelt hatten, reagierten allergisch gegen

Procaïn	54 %
P-Aminophenyl-SA	44 %
Beide Substanzen	35 %

QUIROGA, CORDERO und LAJMANOVICH (1953) erläutern den Fall einer Patientin, die nach wiederholter äußerer Anwendung eines SA-präparates unter Juckreiz litt, weswegen benzocainhaltige Salbe verwendet wurde, worauf eine schwere allergische Reaktion eintrat.

SCHREUS (1950) stellt fest, daß eine Sensibilisierung gegen Mafenide dadurch zustandekommt, daß die SA durch Bindung an Eiweiß zu Vollantigenen würden, wodurch die in N₄-Stellung vorhandene Aminogruppe des Mafenide zum Sensibilisator geeigneter zu sein scheint, da sie stärker aliphatischen Charakter aufweist als die aromatische Aminogruppe der SA.

Von 13 mafenideallergischen Patienten reagierten im Lppchentest positiv gegen

Benzylamin	3
4-Aminobenzol-SA	1 fraglich
Benzocain	8
PAS	1
PPD	1
Acetylbenzocain	1

Zu den Stoffen, die am meisten sowohl als Sensibilisator als auch als auslösendes Allergen in Frage kommen, rechnet K.H.SCHULZ (1962) die SA, deren Derivate

und das Mafenide, das nur fälschlicherweise als SA bezeichnet werde, chemisch aber nicht den aromatischen Aminen zugerechnet werden könne. Es werden verschiedene Ergebnisse eigener epicutaner Testuntersuchungen bei Patienten mit verschiedener Grundallergie mitgeteilt:

drei Patienten mit Gruppensensibilisierungen gegen Amino- und Nitroverbindungen zeigten positiven Testausfall auch bei: Benzocain, Procain, PAB, PPD, Anilin, P-Aminodiphenylamin, P-Aminophenol, P-Aminoazobenzol, Metol, Sulfanilamid, Sulfadiazin, Pikrinsäure, P-Nitrobenzol-SA, P-Nitrosodimethylanilin, P-Nitrobenzoesäureäthylester, 1,4,-diaminonaphthalin, O-Phenylendiamin, O-Aminophenol, Hydrochinon.

Von 15 primär gegen PPD oder Azofarbstoffe sensibilisierten Patienten reagierten positiv auf

PPD	15
Nitrobenzol	2
Benzocain	6
P-Nitranilin	6
Sulfanilamid	3
Anilin	7
P-Nitrobenzol-SA	1

BINDER (1952) fand bei 90 Fällen durch Mafenide ausgelöste Kontaktekzeme, bei 137 Fällen wurde eine Sensibilisierung gegen dieses Medikament festgestellt. Darüber hinaus wird über 9 Fälle eines Kontaktekzems und über 32 verifizierte Sensibilisierungen durch SA wie 4-Aminobenzol-SA berichtet.

SULZBERGER, AKNOF und BAER (1947) berichten über Gruppensensibilisierungen bei 2 von 8 Fällen mit SA-dermatitis. Einer dieser Fälle reagierte auch auf Procainhydrochlorid.

A. THULLIEZ und E. GILLIS THULLIEZ (1959) schildern den Fall einer 44-jährigen Frau, die auf Haarfärbemittel ein beidseitiges retroaurikuläres Ekzem zeigte. Bei einer kleinen, mit Procain in Lokalanästhesie ausgeführten Operation wurde anschließend SA-puder verwendet, worauf es zu einer allergischen Reaktion kam. Der Lappchentest war positiv auf PPD, Procain und 5 %ige Salbe des verwendeten SA.

In derselben Arbeit wird auf die Veröffentlichung von TZANCK, MOLNIE und SIDI verwiesen, in der ein Testergebnis bei gegen PPD sensibilisierten Patienten dargestellt wird.

Es reagierten hier gegen

Lokalanaesthetika	54 %
SA	44 %
Beide Substanzgruppen	35 %

Benzocainallergiker reagierten zu 32 % gegen SA, SA-allergiker gegen

ähnliche SA	77 %
Anaesthetika	65 %
beide Substanzgruppen	55 %

Zwei Fälle mit Dermatitis nach der Anwendung von SA-pudern gibt TOCCIOLO (1955) an. Bei einem Fall bestand eine gleichzeitige Allergie gegen Procain, bei dem anderen Fall gegen Salicylsäure.

TZANCK und SIDI (1950) weisen auf einen gegen PPD sensibilisierten Friseur hin, dessen Frau SA-ovula benutzte, worauf sich bei dem Patienten, der gleichzeitig gegen Anaesthetika allergisch war, ein Penisekzem ausbildete.

Den Fall einer 52-jährigen Frau geben TZANCK, SIDI und DOBKEVITCH (1948) an. Die betreffende Patientin zeigte eine durch Maschinenöl hervorgerufene Dermatitis beider Hände und war mit Benzocainsalbe behandelt worden. Der Epicutantest ergab positiven Ausfall bei

Scruiform
Benzocain
Procain
SA 1162 F
PPD

Ein 3 Wochen nach Abheilung zur Sicherheit durchgeführter Test mit dem SA ergab wiederum positiven Ausfall.

Eine mit PAS arbeitende Laborantin war nach TZANCK, SIDI et HERBAULT (1950) gegen diesen Stoff sensibilisiert und litt an einem Ekzem im Gesicht und an den Händen. Nach Abheilen der Symptome brachten Lappchentests ein positives Ergebnis bei

PAS

SA

Procain

Acidum P-Aminobenzoicum

Paragruppenfarbstoff.

Von 16 gegen SA sensibilisierten Patienten zeigten positiven Testausfall bei

PPD	10
-----	----

Benzocainsalbe	7	(TZANCK, SIDI, ROUJEAU, 1947).
----------------	---	--------------------------------

TZANCK, SIDI und DOBKEVITCH (1948) schildern einen weiteren gegen Anaesthetika sensibilisierten Patienten, der auch gegen SA und PPD allergisch reagierte.

VILANOVA und QUEDA (1959) untersuchten 3700 Patienten, von denen auf Standardtestung mit PPD, P-Aminophenyl-SA und Procain 590 positiv reagierten. 252 zeigten ein allergisches Kontaktekzem, ein positives Testergebnis zeigten gegen:

PPD	50
SA	52
Procain	75
PPD und SA	7
PPD und Procain	22
SA und Procain	35
Alle drei Substanzen	15

29 Fälle wiesen ein Waschekzem auf, es waren sensibilisiert gegen:

PPD	15
SA	2
Procain	7
Ursol und SA	4
SA und Procain	1

Bei 47 Fällen von Neurodermatitis zeigten 14 Fälle Gruppenreaktionen.

Von 35 Fällen eines nummulären Ekzems waren sensibilisiert gegen:

SA	50	%
Mehrere Substanzen	25,7	%

Von 32 Fällen eines mikrobiellen Ekzems waren 28 gegen alle getesteten Substanzen sensibilisiert.

In einer Analyse von 500 Kontaktekzemen durch G. WAGNER (1959) waren 41 Fälle bei Läppchentests mit SA positiv, davon allein 30 bei MP-puder. Bei gleichzeitig mit Mafenide, Sulfathiazol und Benzocain durchgeführten Tests reagierten gegen:

Mafenide	12 %
Benzocain	9 %
Sulfathiazol	2 %

ZINZIUS (1949) berichtet über 2 mit MP-puder bzw. Mafenide-Sulfathiuren-Mafenide B-puder behandelte Fälle, worauf sich in der Folgezeit ein Ekzem ausbildete. Läppchentests waren für die jeweils verwendeten Substanzen positiv. In derselben Veröffentlichung beschreibt der Autor den Fall einer mit MP behandelten Kopfplatzwunde, bei dem sich im Anschluß an die Behandlung ein Ekzem im Kopfbereich ausbildete. 14 Tage später erfolgte eine Therapie mit Sulfamerazin, das wegen eines fieberhaften Infektes per os verabfolgt wurde, worauf es zum Auftreten einer universellen bullösen Dermatitis kam.

In einem weiteren Fall exacerbierte ein mit MP-puder behandeltes Ekzem. Nach Abheilung bildete sich durch interne Gabe eines anderen SA eine Dermatitis aus. Der letzte Fall schließlich beschreibt ein mit Sulfazetamidvaseline behandeltes Ekzem an beiden Unterarmen, worauf ein generalisiertes Ekzem auftrat. Bei demselben Patienten wurde später mit SA oral behandelt, worauf erneut eine generalisierte Dermatitis zu verzeichnen war.

Interessant sind auch die Untersuchungen von ENGELHARDT (1960), der 890 Patienten mit verschiedenen Medikamenten testete und bei 397 positiven Ausfall erhielt:

Mafenide	66
Benzocain	45
Procain	19
4-Aminobenzol-SA	14

In einer weiteren Untersuchung über eine evtl. vorliegende Gruppenallergie wurden Patienten mit einer bekannten Grundallergie gegen verschiedene Stoffe getestet.

Grundallergie	Positiver Ausfall	
PPD	Pellidol	3 von 5 Patienten
	Mafenide	3 von 10 "
	Sulfatolamid	1 von 1 "
	Benzocain	3 von 11 "
	Procain	1 von 2 "
Pellidol	PPD	2 von 6 "
	Mafenide	4 von 16 "
	Sulfatolamid	2 von 4 "
	Benzocain	3 von 3 "
4-Aminobenzol-SA	Mafenide	14 von 14 "
	Sulfatolamid	2 von 2 "
	Sulfathiuren	2 von 10 "
	Benzocain	5 von 7 "
	Procain	5 von 7 "
Mafenide	PPD	3 von 8 "
	Pellidol	4 von 13 "
	4-Aminobenzol-SA	16 von 37 "
	Sulfatolamid	9 von 11 "
	Sulfathiuren	2 von 2 "
	Benzocain	23 von 68 "
	Procain	9 von 15 "
Sulfatolamid	PPD	1 von 2 "
	Pellidol	2 von 4 "
	4-Aminobenzol-SA	2 von 8 "
	Mafenide	8 von 8 "
	Benzocain	2 von 3 "
	Procain	2 von 2 "
Sulfathiuren	4-Aminobenzol-SA	2 von 4 "
	Mafenide	2 von 4 "
	Procain	1 von 1 "
Benzocain	PPD	3 von 10 "
	Pellidol	5 von 16 "

4-Aminobenzol-SA	6 von 12	"
Mafenide	21 von 50	"
Sulfatolamid	3 von 3	"
Procain	18 von 24	"

Nach WEISSENBERG (1954) reagierten von 19 Mafenideallergikern positiv auch auf:

Benzocain	12
Procain	7
Sulfatolamid	15
Kombination aus Sulfatolamid und Sulfamerazin	15
4-Aminobenzol-SA	15
Sulfathiuren	2
Sulfamerazin	1
Sulfaaethidol	1

THULLIEZ (1952) beschreibt den Fall einer Diabetikerin, die im Läppchentest folgendes Ergebnis zeigte:

Paraaminobenzoat	++++
Sulfanilamid	++++
Procain	+++
PPD	+++

Eine 48-jährige Patientin zeigte positiven Epicutantestausfall bei Procain und SA. In der Folgezeit wurde eine Behandlung mit procainhaltiger Salbe durchgeführt, worauf sich Rötung und Nässen der Ohrmuschel einstellte. Die Anwendung eines SA-puders ergab starke Verschlechterung der Dermatitis. Eine 23-jährige Patientin zeigte positiven Läppchentestausfall bei PPD, SA und mit Schweiß imprägnierten Nylon.

Zuletzt seien die Untersuchungen von SULZBERGER, KANOF, BAER und LÖWENBERG (1947) angeführt, die feststellten, daß nach lokaler Anwendung von SA-pudern und -salben mit Sensibilisierung zu rechnen sei. Es wurden insgesamt 254 Patienten untersucht, eine Dermatitis bildete sich aus:

Bei 28 von 49 mit Na-Sulfadiazin Behandelten	=	57 %
bei 12 von 54 mit Sulfanilamid Behandelten	=	22 %
bei 5 von 72 mit Sulfathiazol Behandelten	=	7 %
bei 4 von 79 mit Sulfadiazin Behandelten	=	5 %
Insgesamt	=	19,3 %.

Um eventuelle Kreuzreaktionen gegen andere SA festzustellen, wurden Läppchen-
tests durchgeführt, die folgendes Ergebnis erbrachten:

Von 49 mit 5 %iger Na-Sulfadiazinsalbe behandelten Patienten reagierten 8, dabei
ergaben sich Kreuzreaktionen gegen

Sulfadiazin	2
Sulfathiazol	1

Von 54 mit 5 %iger Sulfanilamidsalbe behandelten Patienten reagierten ebenfalls 8,
mit Kreuzreaktionen gegen

Na-Sulfadiazin	1
Sulfadiazin	4
Sulfathiazol	5

5 %iges Sulfathiazol ergab keinen positiven Ausfall, jedoch wurden Kreuzreaktionen
festgestellt gegen

Na-Sulfadiazin	3
Sulfadiazin	2

Von 79 mit 5 %iger Sulfadiazinsalbe behandelten Patienten reagierte nur 1, Mitreak-
tionen ergaben sich jedoch bei

Na-Sulfadiazin	2
Sulfanilamid	2
Sulfathiazol	1

Interessant sind auch die Untersuchungen bei 8 Fällen, die auch auf SA chemisch
verwandte Substanzen getestet wurden. Von 5 SA-positiven reagierten auch auf:

	Positiv	Fraglich positiv
Na-Sulfadiazin	1	
Sulfathiazol	2	2

Sulfadiazin	3	
Sulfanilsäure	1	1
Sulfaguanidin	1	
P-Aminobenzoesäure	1	
Procain	1	2

Von 3 Sulfadiazinpositiven reagierten auch auf:

Na-Sulfadiazin	3	
Sulfanilamid	2	
Sulfathiazol	2	
Sulfanilsäure	3	
Sulfapyridin	1	
Sulfaguanidin	1	1
P-Aminobenzoesäure	1	1
Procain	0	

In der Zusammenfassung stellen die Autoren fest, daß nur 31 % der Patienten, die einen leichten Grad von Dermatitis entwickelten, einen positiven Ausfall des nachfolgenden, mit der auslösenden SA-salbe durchgeführten Epicutantests ergaben. Bei schwerer Dermatitis hingegen war der Test in 100 % positiv. Beachtung verdient die Feststellung, daß nur 10 % der Dermatitisiker einen positiven Ausfall auf das für die Behandlung verwendete SA ergaben, die übrigen 90 % jedoch Kreuzreaktionen gegen andere SA und verwandte Substanzen zeigten.

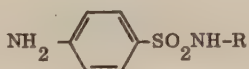
EIGENE UNTERSUCHUNGEN

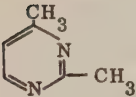
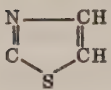
Die Durchführung der Untersuchung erfolgte mit der Lämpchenprobe, wobei folgende Kriterien zugrundegelegt wurden:

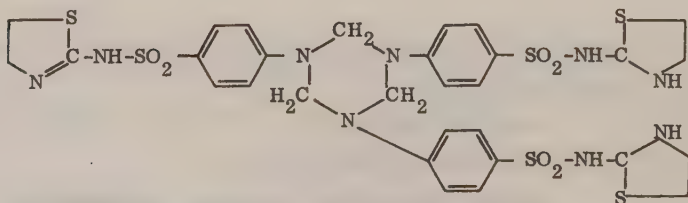
?	=	zweifelhaftes Erythem
+	=	Erythem mit urtikarieller Note
++	=	Erythem und vereinzelte Papeln bzw. Papulovesikel
+++	=	dichtstehende Papeln oder Papulovesikel
++++	=	Blasen

Die Ablesung erfolgte nach 24, 48 und 72 Stunden nach Aufbringen der Testsubstanz. Die zu untersuchenden SA wurden als Reinsubstanz von den verschiedenen pharmazeutischen Firmen angefordert und dann 5 %ig in Vaseline aufgetragen. Dabei kamen folgende Substanzen zur Testung:

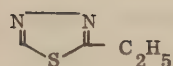
Grundformel



R =	Kurzname	Chem. Bezeichnung	Enthalten z. B. in:
	Sulfismomidin	6-sulfa-2, 4- dimethyl-pyrimidin	Aristamid Elkosin
	Sulfazetamid	N-azetyl- sulfanilamid	Albucid
	Sulfathiuren	Sulfa-thio- harnstoff	Badional
	Sulfathiazol	2-sulfanil-amido- thiazol	Cibazol
	Sulfamerazin	2-sulfa-4-methyl- pyrimidin	Debenal Pyrimal M



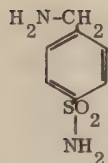
= gesamte Strukturformel von Formothiazol (Formocibazol)



Sulfaaethidol

2-sulfa-5-aethyl-
1,3,4-thiodiazol

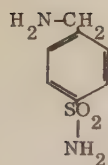
Globucid



Mafenide

4-amino-methyl-
benzol-sulfonamid

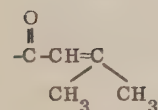
Marfanil



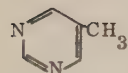
Sulfatolamid

4-amino-methyl-
benzol-sulfonamid
als Salz des
Sulfathioharnstoffs

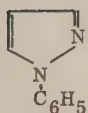
Marbadal

N-dimethyl-acroyl-
sulfanilamid

Irgamid

Methyl-sulfa-
diazin2-sulfanil-amido-
5-methyl-pyrimidin

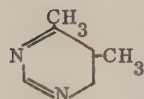
Pallidin



Sulfaphenazol

3-sulfa-phenyl-
pyrazol

Orisul

Sulfadimidin
als Base und
als Na-Salz2-sulfa-4,6-
dimethyl-pyrimidin

Diazil

Der entscheidende Punkt dieser Arbeit und der durchgeführten Testungen ist, daß bei allen 100 getesteten Personen eine anamnestisch bekannte Kontaktallergie gegen verschiedene Stoffe der Paragruppe vorlag.

In der nun folgenden Übersicht werden zunächst die Fälle zusammengestellt, bei denen in der Anamnese eine Mafenideallergie bekannt war, und bei denen sich diese in der Testung gehalten hat, wobei zuerst die Fälle angeführt werden, bei denen

eine Gruppenallergie gegen Sulfatolamid festzustellen war. Dann folgt ein Fall von Gruppenallergie gegen Mafenide und ein anderes SA und ein Fall von Gruppenallergie gegen Mafenide und Sulfatolamid ohne vorher bekannte Mafenideallergie. Anschließend werden die Fälle mit Mafenideallergie in der Anamnese angeführt, die sich bei der Testung gehalten hat ohne in Gruppe zu gehen, daran anschließend diejenigen, die zwar in der Anamnese, nicht aber in der Testung eine Mafenideallergie aufwiesen. Weiterhin werden die Fälle festgehalten, die eine Allergie gegen andere SA zeigten. Zuletzt folgen die Fälle mit negativem Testergebnis.

ÜBERSICHT ÜBER DIE 100 TESTUNGEN

Nr.	Bekannte Allergie gegen	Positiver Testausfall	Ablesung nach		
			24	48	72
Stunden					
1	Mafenide, PPD, Holz- teere, Chloramphenicol, Terpentin	Mafenide		+++	
		Sulfatolamid		+	
2	Mafenide, Benzocain, PPD, P-Aminodiphen. , Hg, Oestrogynaedron	Mafenide	+	+	
		Sulfatolamid		+	
3	Mafenide, Benzocain, P-Aminodiphen.	Mafenide		+++	
		Sulfatolamid		+	
4	Mafenide	Mafenide	+	+++	
		Sulfatolamid	?	++	
5	Mafenide, Benzocain, P-Aminodiphen. , Eucerin	Mafenide	+	+	
		Sulfatolamid		?	

6	Mafenide, Benzocain, P-Aminodiphen., Holz- teere, Terpentin, Kolophonium	Mafenide	++	+++
		Sulfatolamid	++	+++
7	Mafenide, Benzocain, Kaliumdichromat	Mafenide	++	+++
		Sulfatolamid	++	+++
8	Mafenide, Benzocain, P-Aminodiphen.	Mafenide	?	++
		Sulfatolamid	?	++
9	Mafenide, Benzocain, P-Aminodiphen., PPD, Terpentin, Neomycin, Streptomycin, Poly- mycin B	Mafenide	+	++
		Sulfatolamid		+
10	Mafenide, Benzocain, P-Aminodiphen., Peru- balsam, Neomycin	Mafenide,		+++
		Sulfatolamid		+++
11	Mafenide, Formalin	Mafenide		++
		Sulfatolamid		++
12	Mafenide, Benzocain, PPD, P-Aminodiphen., Hg, Terpentin, Di- aminodiphen.	Mafenide	+	
		Sulfatolamid	+	
13	Mafenide, Benzocain, PPD, P-Aminodiphen., Diaminodiphenylmethan	Mafenide	+	+++
		Sulfatolamid	?	++

14	Mafenide, PPD, Hg, P-Aminodiphen., Pelli- dol, Nickel, Merfen, Formalin	Mafenide Sulfatolamid	+	++ ++
15	Mafenide, Benzocain, PPD, P-Aminodiphen., Perubalsam, Diamino- diphenylmethan	Mafenide Sulfatolamid	+	++ ++
16	Mafenide, Benzocain, P-Aminodiphen., Peru- balsam, Terpentin, Kolophonium	Mafenide Sulfatolamid	+	+++ +
17	Mafenide, PPD, Formalin, Eucerin, Merfen, Diaminodiphenylmethan	Mafenide Sulfatolamid	+	+
			?	+
18	Mafenide, PPD, P-Amino- diphen., Pellidol, Hg, Nickel, Merfen, Formalin, Diaminodiphenylmethan	Mafenide Sulfatolamid	+	+
				+
19	Benzocain, PPD, P-Amino- diphen., Eucerin, Neo- mycin	Mafenide Sulfatolamid	+	++ +
20	Mafenide, PPD, P-Amino- diphen., Lanolinalkohol- derivate	Mafenide		++++
21	Mafenide, Pellidol, Phenol	Mafenide		++

22	Mafenide, Merfen, Hg	Mafenide	+	+++
23	Mafenide, Benzocain, P-Aminodiphen., Peru- balsam, Terpentin	Mafenide		+
24	Mafenide, Benzocain, PPD, P-Aminodiphen., Formalin	Mafenide		+
25	Mafenide, Benzocain, P-Aminodiphen., Diaminodiphen.	Mafenide		+
26	Mafenide, Benzocain, PPD, P-Aminodiphen., Diaminodiphen.	Mafenide	?	+
27	Mafenide, Benzocain, PPD, Neomycin, Diaminodiphen.	Mafenide		+
28	Mafenide, Benzocain, PPD, P-Aminodiphen., Merfen, Diaminodiphen.	Mafenide	?	+
29	Mafenide, Benzocain, PPD, P-Aminodiphen., Pellidol, Lanolinalko- holderivate	Mafenide	?	+
30	Mafenide, PPD	—		
31	Mafenide	—		

32	Mafenide, PPD, P-Aminodiphen.	Sulfatolamid	+	++
33	Benzocain	Sulfisomidin	+	
		Sulfazetamid	+	
		Sulfathiuren	+	
		Sulfathiazol	+	
		Sulfamerazin	+	
34	PPD, P-Aminodiphen. , Pellidol, Kobalt, Nickel	Sulfathiazol		+
35	PPD, Hg, Pellidol	Sulfisomidin	+	
36	Benzocain, Nip-Nip, Nipasol	—		
37	Benzocain, P-Amino- diphenylamin	—		
38	Benzocain, PPD, Kobalt, Nickel, P-Aminodiphen. , Kaliumdichromat, Holz- teere	—		
39	P-Aminodiphen. , Merfen, Neomycin, Eucerin	—		
40	PPD, P-Aminodiphen.	—		
41	P-Aminodiphen. , Hg	—		
42	P-Aminodiphen. , Kalium- dichromat	—		
43	Benzocain, PPD	—		

44	Benzocain	—
45	Pellidol	—
46	Benzocain, PPD, P-Aminodiphen.	—
47	Benzocain, P-Amino- diphenylamin	—
48	Diphenyl-p-phenylen- diamin	—
49	Benzocain, Neomycin, Perubalsam	—
50	P-Aminodiphenylamin, Pellidol	—
51	Eucerin, Pellidol, Merfen, Perubalsam	—
52	P-Aminodiphenylamin	—
53	PPD, P-Aminodiphen. , Pellidol, Kobalt, Nickel	—
54	Benzocain, P-Amino- diphenylamin	—
55	PPD, Terpentin, Formalin	—
56	PPD	—
57	P-Aminodiphen. , Pellidol	—
58	Benzocain, P-Amino- diphenylamin	—

59	P-Aminodiphen. , Merfer, Eucerit, Polyäthylen- oxyd	—
60	PPD, P-Aminodiphen. , Novex	—
61	Benzocain, Perubalsam, Formalin	—
62	Benzocain, Kaliumdi- chromat	—
63	Benzocain, Eucerit, Parabenzon, Konservie- rungsmittel, Mirfulan- salbe	—
64	Benzocain, P-Aminodi- phenylamin	—
65	Benzocain, P-Aminodi- phen. , Perubalsam	—
66	Benzocain, Eucerit, Kobalt, Perubalsam, Neomycin, Formalin, Holzteere, Lanolinalkoholderivate, Kolophonium, Konservie- rungsmittel, Parabenzon, Chloramphenicol, Chlor- tetracyclin, Tetracyclin	—
67	Pellidol, Formalin, Kali- umdichromat, Nickel, Gummi	—

68	P-Aminodiphen., Formalin, Terpentin, Hg	—
69	Pellidol	—
70	Benzocain, P-Aminodiphen., Eucerin, Mirfulansalbe	—
71	P-Aminodiphen., Gummi	—
72	Benzocain, Eucerit, Mirfulansalbe	—
73	Benzocain, Terpentin, Peru- balsam, Holzteere, Procain, Konservierungsmittel, Peni- cilline, Oleum Lauri	—
74	P-Aminodiphen., Pellidol, Perubalsam, Hg, Ol. Lauri, Epithen-Sol	—
75	Benzocain, P-Aminodiphen., Eucerit	—
76	P-Aminodiphen., Nickel	—
77	Benzocain, PPD, P-Amino- diphenylamin	—
78	Benzocain, Perubalsam	—
79	PPD, P-Aminodiphen.	—
80	Benzocain, P-Aminodiphen., Kobalt	—

81	Pellidol	—
82	PPD, Pellidol	—
83	Diamino-p-phenylendiamin	—
84	Benzocain, P-Aminodiphen., Terpentin, Perubalsam, Holzteere, BAYER 4010	—
85	Benzocain, Eucerin, Neomycin, Perubalsam, Kolophonium, Lanolinalkoholderivate	—
86	Benzocain, Perubalsam, Holzteere, Furacinsol, Xanthocillin, Nipa-Ester	—
87	Benzocain, PPD, Diaminodiphenylmethan	—
88	PPD, Neomycin	—
89	Benzocain, Perubalsam, Holzteere, Lanolinalkoholderivate, Nipa-Ester	—
90	Benzocain, PPD, P-Aminodiphen., Holzteere, Diaminodiphen., Phenol	—
91	Lanolinalkoholderivate, Kobalt, Diaminodiphen.	—
92	P-Aminodiphen., Gummi	—

93	Benzocain, PPD, P-Amino- diphen. , Holzteere	--
94	Benzocain, PPD, P-Amino- diphenylamin	--
95	Benzocain, PPD, Sulfathiuren	--
96	PPD, P-Aminodiphen. , Pellidol, Terpentin	--
97	P-Aminodiphenylamin	--
98	Pellidol, Polyaethylenoxyd	--
99	Benzocain, PPD, Perubal- sam, Holzteere, Procaïn, Nipa-Ester, BAYER 4010, Bohröl, Mercaptobenzothia- zol	--
100	Pellidol	--

ERGEBNIS

Wie aus obiger Aufstellung der 100 Testungen ersichtlich ist, liegt Mafenide (Präparat Marfanil) mit 28 positiven Reaktionen = 28 % an der Spitze, gefolgt von Sulfatolamid (Marbadal) mit 19 %, wobei Sulfatolamid in 18 Fällen auch Reaktionen gegen Mafenide zeigte.

Ein einziger Patient zeigte positiven Testausfall durch Sulfatolamid allein.

Die restlichen getesteten SA treten dagegen entscheidend zurück. So reagierten auf Sulfathiazol (Cibazol) und Sulfisomidin (Aristamid und Elkosin) 2 %, auf Sulfazet-

amid (Albucid), Sulfathiuren (Badional), Sulfamerazin (Debenal) und Sulfadimidinbase (Diazil) jeweils 1 %.

Von Beginn der Testung waren 31 Patienten gegen Mafenide sensibilisiert. 27 = 87,9 % zeigten bei der Testung wiederum positiven Testausfall, bei 4 Fällen = 12,1 % konnte die Mafenideallergie im Epicutantest nicht mehr nachgewiesen werden.

Bei einem Fall wurde durch die Testung eine vorher nicht vorhandene Mafenideallergie festgestellt.

Festzuhalten ist außerdem, daß bei allen Sulfatolamidallergikern eine Mafenideallergie in der Anamnese vorliegt.

Mafenide	(Marfanil)	28 %
Sulfatolamid	(Marbadal)	19 %
Sulfathiazol	(Cibazol)	2 %
Sulfisomidin	(Aristamid, Elkosin)	2 %
Sulfazetamid	(Albucid)	1 %
Sulfathiuren	(Badional)	1 %
Sulfamerazin	(Debenal, Pyrimal M)	1 %
Sulfadimidin	(Diazil)	1 %

DISKUSSION

Vergleichende Untersuchungen der in der Literatur aufgeführten und der eigenen Testergebnisse anzustellen, ist nicht in jedem Fall möglich, da die verschiedenen Literaturangaben sich oft nur auf die Beschreibung eines oder mehrerer Fälle von SA-allergie beschränken ohne in Prozenten festgehalten zu sein. Zum anderen finden sich oft nur allgemein gehaltene Hinweise auf SA-allergien ohne nähere Angabe eines bestimmten Präparates. Von verschiedenen Autoren wurden zur Testung andere SA als in unserer Untersuchung herangezogen, so daß auch hier eine Gegenüberstellung der Ergebnisse nicht durchzuführen ist.

In der Münchener Testserie gelangten naturgemäß nur solche SA zur Untersuchung, die derzeit in größerem Umfang in Deutschland zur Lokalthherapie eingesetzt werden, da diese Arbeit nicht nur wissenschaftlichem Interesse dienen, sondern auch für den Kliniker praktischen Nutzen bringen sollte. Trotzdem verbleiben eine Reihe von Arbeiten, die einen Vergleich fordern.

Aus Gründen der besseren Übersicht wurden die Literaturhinweise dabei, soweit das möglich war, in Prozente umgerechnet. Am besten sei anhand einer Übersicht auf die von den verschiedenen Autoren über die SA-allergien gemachten Angaben hingewiesen.

Mafenide (Marfanil):

BOLTE	97,7 %
KOCH	88,2 %
WAGNER	12,0 %
ENGELHARDT	51,9 %
Eigene Untersuchung	28,0 %

Nimmt man WAGNER, der mit 12 % deutlich unter unserem Ergebnis liegt, aus, so befinden alle anderen Zahlen wesentlich über unserem Resultat. Der sehr hohe Prozentsatz BOLTES erklärt sich dadurch, daß seine Testpersonen alle gegen Mafenide sensibilisiert waren, so daß unsererseits ebenfalls nur die Fälle zum Vergleich herangezogen werden können, die eine Mafenideallergie in der Anamnese aufwiesen. Es ergibt sich demnach ein Verhältnis im Testergebnis BOLTE: eigenes Resultat = 97,7 % : 87,9 %. Die größte Übereinstimmung zeigt sich bei KOCH, der wie BOLTE nur Mafenideallergiker testete und 88,2 % positive Ausfälle erhielt.

Sulfatolamid (Marbadal):

KIMMIG	6,7 %
BOLTE	7,3 %
KOCH	47,0 %
ENGELHARDT	81,4 %
WEISSENBERG	78,9 %
Eigenes Ergebnis	19,0 %

Um einen Vergleich mit BOLTE, KOCH und WEISSENBERG anstellen zu können, die nur Mafenideallergiker untersuchten, muß man wieder nur jene 31 Fälle heranziehen, die bereits vor Beginn der Testung gegen Mafenide sensibilisiert waren. Es waren von diesen 31 Fällen 19 = 61,3 % gleichzeitig allergisch gegen Sulfatolamid, ein Prozentsatz, der erheblich über dem BOLTEs und KOCHs, und unter dem WEISSENBERGs liegt. Dem Ergebnis von KIMMIG und ENGELHARDT muß man unsere 19 % gegenüberstellen, da diese Autoren Personen mit Grundallergien gegen die verschiedensten Parastoffe untersuchten. Nimmt man im Vergleich zu ENGELHARDT nur die getesteten Mafenideallergiker, so kommt man zu dem Prozentsatz von 81,8 %, die eine Gruppenallergie zu Mafenide zeigten.

Aus diesen Untersuchungen kann somit der Schluß gezogen werden, daß bei zugrundeliegender Mafenideallergie sehr wohl mit einer gleichzeitigen Allergie gegen Sulfatolamid gerechnet werden muß. Lediglich BOLTE unterscheidet sich hier wesentlich zu anderen Ergebnissen.

Sulfathiazol (Cibazol):

KIMMIG	6,7 %
BOLTE	2,4 %
PHILLIPS	21,0 %
RAJKA	39,1 %
KOOJI, VAN VLOTEN	44,4 %
WAGNER	2,0 %
SULZBERGER, KANOF, BAER, LÖWENBERG	7,0 %
Eigenes Ergebnis	2,0 %

Bei Sulfathiazol ergaben sich die meisten Vergleichsmöglichkeiten und gleichzeitig die größten Unterschiede. So zeigte sich völlige Übereinstimmung mit WAGNER und ein annähernd gleiches Ergebnis bei BOLTE, während alle anderen Autoren weit über unserem Prozentsatz liegen. Allerdings muß beachtet werden, daß BOLTE wie o. a. nur Mafenideallergiker testete, die in unserer Testserie keine Kreuzreaktionen zu Sulfathiazol aufwiesen.

Sulfathiuren (Badional):

ENGELHARDT	35,7 %
WEISSENBERG	10,5 %
Eigenes Ergebnis	1,0 %

Zu erwähnen ist hier, daß ENGELHARDT bei der Untersuchung der Mafenideallergiker in 100 % Kreuzreaktionen zu Sulfathiuren feststellte, allerdings wurden nur 2 Personen untersucht. Ein Vergleich zu unserem Ergebnis erübrigt sich angesichts der Zahlen.

Sulfisomidin (Aristamid, Elkosin):

BOLTE	2,4 %
Eigenes Ergebnis	2,0 %

Es muß hier wieder die bei Sulfathiazol gemachte Einschränkung erwähnt werden.

Sulfaaethidol (Globucid):

KIMMIG	3,4 %
WEISSENBERG	5,3 %
Eigenes Ergebnis	0 %

Sulfamerazin (Debenal, Pyrimal M):

KOOJI, VAN VLOTEN	11,1 %
WEISSENBERG	5,2 %
Eigenes Ergebnis	1,0 %

Sulfazetamid (Albucid):

BOLTE	4,8 %
Eigenes Ergebnis	1,0 %

Errechnet man den Durchschnitt der in der Literatur gemachten Angaben für die einzelnen Präparate und stellt ihn unserem Ergebnis gegenüber, so ergibt sich folgendes Bild:

	Literatur	Eigene Zahlen
Mafenide	33,5 %	28 %
Sulfatolamid	43,8 %	19 %
Sulfathiazol	19,4 %	2 %
Sulfathiuren	21,2 %	1 %
Sulfisomidin	2,4 %	2 %
Sulfaaethidol	5,2 %	0 %
Sulfamerazin	8,1 %	1 %
Sulfazetamid	4,8 %	1 %
Sulfadimidin	-	1 %

Es kann also festgestellt werden, daß sich in den Prozentzahlen der Literatur zu unseren Zahlen wesentliche Unterschiede ergeben, die anhand obiger Zusammenstellungen herausgestellt wurden. So errechnen sich aus den Durchschnittszahlen der Literatur, abgesehen von Mafenide und Sulfatolamid, bedeutend höhere Werte für die durch einzelne SA hervorgerufenen Allergien als wir durch unsere Untersuchungen feststellen konnten, mit denen wir bewiesen zu haben glauben, daß bei einer manifesten Paragruppenallergie keineswegs mit einer Gruppenallergie gegen SA zu rechnen sei. Damit hat die Feststellung zahlreicher Autoren, allergische Reaktionen seien allen SA zuzuschreiben, zumindest bei lokaler Anwendung dieser Stoffe ihre Gültigkeit verloren. Der Meinung von GANS und AUERNHAMMER, die Anwendung von SA sei als Kunstfehler zu betrachten, muß folglich widersprochen werden.

Eine Ausnahme machen jedoch Mafenide und Sulfatolamid, zwei sich chemisch sehr ähnliche Substanzen, die aber bei genauer Betrachtung der Strukturformel lediglich einen den echten SA ähnlichen Aufbau aufweisen, letztlich diesen Stoffen aber nicht zugerechnet werden können, wie bereits SCHULZ feststellte. Beide Präparate kommen in Klinik und Praxis gleichermaßen häufig sowohl zur Infektionstherapie wie -prophylaxe zur Anwendung, und werden auch bei Verbrennungen und Erfrierungen eingesetzt. Wenn auch für die echten SA wegen der Allergiegefahr keine Kontraindikation zu sehen ist, so hat sich doch in weitgehender Übereinstimmung mit der Weltliteratur gezeigt, daß Mafenide und Sulfatolamid aus dem Arzneischatz besser zu streichen wären, zumal in zahlreichen anderen für den vorgesehenen

Zweck vorhandenen Präparaten Ersatz gegeben ist. Eine Erklärung für die starke Sensibilisierungsfähigkeit der erwähnten Präparate findet sich in der Feststellung von SCHREUS, GAUL, KOCH und SCHULZ, die dieses Phänomen in der basischen und aliphatischen Aminogruppe dieser Stoffe begründet sehen, während die Aminogruppe der SA aromatischen Charakter hat.

Es erhebt sich nunmehr die Frage, weshalb in der Weltliteratur so häufig über positiven Epicutantestausfall mit Parastoffen und SA berichtet wird. Natürlich können hier nur Vermutungen angestellt werden, aber es liegt der Verdacht nahe, daß verschiedene Ursachen eine Rolle spielen. Eine Möglichkeit eines verfälschten Ergebnisses liegt darin, daß nicht auf völlig erscheinungsfreier Haut getestet wurde.

Auch im Wählen einer falschen Testkonzentration, die zur toxischen Reaktion führte und dann fälschlicherweise als allergische Reaktion gedeutet wurde, kann die Ursache eines nicht richtigen Testergebnisses gesehen werden, ebenso wie in der Wahl eines falschen, seinerseits zur allergischen Reaktion führenden Testvehikuls, falls ein solches überhaupt benützt wurde und nicht das den verdächtigen SA-anteil enthaltende Gesamtpräparat, in dem andere allergieauslösende Substanzen enthalten waren. Inwieweit SA über sensibilisierende Fähigkeiten nach oraler oder parenteraler Applikation verfügen, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht festgestellt werden, doch erscheint es möglich, daß durch diese Arten der Medikation eine Allergie ausgelöst werden kann.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde zunächst im allgemeinen Teil der Begriff der Allergie mit den besonderen Unterformen der Gruppen- und Paragruppenallergie kurz erläutert mit einigen Beispielen für Parastoffe. In der daraufhin angeführten Meinung MAYERs, daß die SA den Parastoffen angehören, liegt die eigentliche Thematik dieser Arbeit, in der es galt, diese These zu widerlegen, und in deren Literaturübersicht alle zu diesem Thema einschlägigen Arbeiten zusammenzufassen versucht wurde.

Im speziellen Teil wird dann mit den getesteten Stoffen bekannt gemacht, worauf in einer tabellarischen Übersicht die Ergebnisse von 100 Testungen mitgeteilt werden.

In der anschließenden Diskussion erfolgt eine Gegenüberstellung der Literaturangaben mit den Münchener Ergebnissen, aus der eindeutig hervorgeht, daß die in der Weltliteratur über durch SA-medikation entstandene Allergien bei zugrundeliegender Paragruppenallergie gemachten Angaben bis auf wenige, nur einzelne Präparate betreffende Ausnahmen weit über den von uns festgestellten Prozentsätzen liegen.

Es wird dann dargelegt, daß unserer Meinung nach die SA nicht zur großen Gruppe der Parastoffe gehören, und daß nach ihrer lokalen Anwendung zu einem weitaus geringeren Prozentsatz mit Allergien zu rechnen ist als in der Literatur angegeben. Auf die Sonderstellung der Substanzen Mafenide und Sulfatolamid wird hingewiesen.

Zum Schluß erfolgt eine kurze Auseinandersetzung mit den Möglichkeiten, auf die die bestehende Diskrepanz zwischen den in der Literatur angegebenen und unseren eigenen Ergebnissen zurückzuführen ist.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDERSON, P. C. , WISSINGER, H. A.
 Incidence of cutaneous eruption due to sulfamethoxypyridazine. US
 armed forces med. J. , 10, 1051-1054, 1950.

2. BAER, R. L.
 Multiple eczematous sensitivities. J. amer. med. ass., 170, 1041-
 1045, 1959.

3. BANDMANN, H. J.
 Beitrag zur Histopathologie allergischer epicutaner Testreaktionen.
 Hautarzt 11, 1960.

4. BANDMANN, H. J. , DOHN, W.
 Die Epicutantestung, Springerverlag 1967.

5. BICKEL, G.
 Toxicité et effets secondaires des sulfonamides et antibiotiques.
 Praxis (Bern), 49, 497-502, 1960.

6. BINDER, E.
 Das iatrogene Kontaktekzem. Ärztl. Wschr. , 1952, 355-358.

7. BOLTE, O.
 Beitrag zur Frage der Sensibilisierung durch Sulfonamide. Z. Haut-
 krkh. , 11, 345-351, 1951.

8. COHLAN, S. Q.
 Erythema multiforme exudativum associated with use of sulfa-
 methoxypyridazine. J. amer. med. ass., 173, 799-800, 1960.

9. DANILOVIC, V. , LJALJEVIC, M.
 Nos expériences dans l'allergie médicamenteuse. Acta aller.
 (Kbh.), 15, 250-259, 1960.

10. EHRMANN, G. , RAAB, W.
Über die Ursachen der Sulfonamidallergie der Haut. Arch. aller. ,
16, 142-152, 1960.

11. ENGELHARDT, A. W.
Das allergische Kontaktekzem in seiner Bedeutung für Praxis und
Klinik. Münchn. med. Wschr. , 102, 1849-1858, 1873-1874, 1960.

12. EPSTEIN, W. L. , KLIGMAN, A.
Transfer of allergic contact-type delayed sensitivity in man. J. in-
vest. dermat. , 28, 291, 1957.

13. FISHER, A. A.
Systemic eczematous contact-type dermatitis medicamentosa. Arch.
aller. , 24, 406-420, 1966.

14. FISHER, A. , PELZIG, A. , KANOF, B.
The persistence of allergic eczematous sensitivity and the cross-sen-
sitivity pattern to paraphenyldiamine. J. invest. dermat. , 30,
9-12, 1958.

15. FLANDIN, C. , RABEAU, H. , UKRAINCZYK, M.
Intolérance à certains anesthésiques synthétiques et à l'aniline.
Réactions de groupe. Bull. soc. franc. dermat. et syph. , 43,
1638, 1938.

16. FROITZHEIM, G.
Das Ekzem e medicatione. Med. Klin. , 1952, 1247-1248.

17. GANS, O. , AUERNHAMMER, W.
Zur lokalen Sulfonamidanwendung bei Hauterkrankungen des Kindes-
alters. Med. Klin. , 1951, 600.

18. GARAT, B. R. , LANDA, C. R.
Allergy, antibiotics and chemotherapeutiques. Acta aller. , 7, 255-
293, 1954.

19. GASCA, J. M.
Eczemas microbianos: su tratamiento con la asociación sulfa-merazin-sulfaproxilin. Actas dermo-sif. (Madrid), 53, 177-201, 1962.
20. GOTTSCHALK, H. R., WEISS, R. S.
Studies on sensivity to sulfonamide ointments. Arch. dermat., 56, 775-779, 1947.
21. GRANELLI, U., AGOSTINI, M.
Allergosi cutanee da sulfamidici e penicillina par uso topici. Minerva dermat., 33, 84-90, 1958.
22. DE GREGORIO, E., CISNEROS, T.
Aportaciones al estudios de los exantemas consecutivos a la aplicación local de sulfamidas. Actas dermo-sif. (Madrid), 44, 37-39, 66-67, 1952.
23. HAXTHAUSEN, H.
Experiments on passive transfer of eczematous allergy. J. invest. dermat., 19, 1952.
24. JEFFERY, B., BORRIE, P., MAC DONALD, M.
Acquired hypersensivity to sodium, PAS, streptomycin and penicillin. Brit. med. J., 4785, 647-649, 1952.
25. KIMMIG, J.
Hautmanifestationen bei Arzneimittelallergie. Internist 3, 697-705, 1962.
26. KIMMIG, J.
Therapeutische Umfrage: In welchen dermato-venerologischen Indikationen sind nach wie vor Sulfonamide zu empfehlen? Dermat. Wschr., 125, 268-281, 1952.

27. KOCH, F.
Über allergene Wirkung von Sulfonamiden. Arch. dermat., 187,
213-223, 1948.

28. KOCH, F.
Über Sensibilisierung durch äußere Anwendung von Sulfonamiden.
Med. Klin., 1947, 587-589.

29. KOCH, F., LUTTERMANN
Sulfonamide als Allergene. Dermat. Wschr., 1947, 363-364.

30. KOOJI, R., VAN VLOTEN, J.
Epidermal sensitization due to sulfonamide drugs. Dermat. (Basel),
104, 131-167, 1952.

31. KRÜGER, H., PÜRSCHEL, W.
Ergebnisse diagnostischer Hautproben bei Arzneimittelallergie.
Z. Hautkrkh., 12, 447-454, 1952.

32. KRUSPL, W., LINDEMAYR, W.
Kontaktekzeme durch Lokalanaesthetika. Dermat. Wschr., 143,
649-656.

33. LEIBOVICI, M.
Durch Arzneien hervorgerufene allergische Erscheinungen an den
Lidern. Ophthalm., 1, 92-94.

34. MARCHIONINI, A., NATZEL, R.
Zur Pathogenese und Therapie des Ekzems. Münchn. med. Wschr.,
1952, 404-407.

35. MAYER, R. L.
Die Überempfindlichkeit gegen Körper von Chinonstruktur. Arch.
dermat., 156, 331, 1928.

36. MAYER, R. L.
Group-sensitization to compounds of quinone structure and its biochemical basis; role of these substances in cancer. Progress in allergy IV, 1954.
37. MELTZER, L., BAER, R. L.
Sensitization to monoglycerol paraaminobenzoate. J. invest. dermat., 12, 31-39, 1949.
38. MIESCHER, G.
Zur Histologie der ekzematösen Kontaktreaktion. Dermat. (Basel), 104, 215, 1952.
39. MIESCHER, G.
Methoden zum Nachweis medikamentöser Allergene. Archiv für klin. exp. Derm., 219, 307-319, 1964.
40. MIESCHER, G.
Über Ekzeme. Schweiz. med. Wschr., 1950, 771-772.
41. NIKOLOWSKI, W.
Über die Pathogenese der Ekzemkrankheiten. Dtsch. med. Wschr., 1954 (II), 1633-1636, 1730-1732.
42. PANCSAREVSZKI, D.
Über die Sulfonamidallergie. Orv. Hetil., 1952, 6-9.
43. PHILLIPS, B.
A clinical study of sulphonamide dermatitis. Brit. J. dermat., 58, 213-227, 1946.
44. PIERINI, D., WAINFELD, S.
Dermatitis venenata por aplicación de pomades con sulfamidas. Arch. argent. dermat., 5, 356-358, 1955.

45. QUIROGA, M. , CORDERO, A. , LAJMANOVICH, S.
Sensibilización cruzada a los derivados parasustituidos del amino-
benzeno. Prensa méd. argent. 1953, 313-318.
46. RAJKA, G.
On hypersensitive to "para-group". Acta allergol. , 5, 11, 1952.
47. RAJKA, G. , HEGYI, E.
On the question of drug allergy. Int. arch. of dermat. and appl.
immunol. , 1, 250, 1950.
48. ROBERT, P.
Das Unbehagen des Dermatologen in der modernen Allergielehre und
-forschung. Schweiz. med. Wschr. , 1075, 1951.
49. ROEDIG, E.
Kontaktallergene im Alltag und ihre Bedeutung beim Ekzemgesche-
hen. Dtsch. med. J. , 8, 444-446, 1957.
50. RUDZKI, E.
Diagnostics of drug allergy. Przegl. dermat. , 47, 113-119, 1960.
51. RUSZCAK, Z. , PRÓZZYŃSKA, W. , BEDNAROWICZ, G.
Drug dermatitis due to topical application of sulfonamid and rivanol.
Przegl. dermat. , 51, 169-174, 1960.
52. RUTHER, H. , FRIEDRICH, H. C.
Gruppenüberempfindlichkeit bei Medikamenten mit einem primären
Amin in der Parastellung. Z. Hautkrkh. , 13, 358-360, 1952.
53. SAUL, A.
Las enfumedades de la piel más frecuentes en la practica médica.
Dermat. (Méx.), 5, 286-289, 1961.

54. SCARPA, C.
Di alcune particolari sensibilizzazioni allergiche delle arte. Dermat. (Nap.), 7, 300-303, 1956.
55. SCARPA, C.
La positività dell test all'anilina, spia di una sensibilizzazione di grupo. Dermat. (Nap.), 6, 79-82, 1955.
56. SCHEIFFARTH, F.
Die Arzneiallergie. Deutsch. med. J., 8, 441-444, 1957.
57. SCHNYDER, U. W., SPIER, H. W.
Zur Diagnostik allergischer Dermatosen. Allergie und Asthma, 3, 88-96, 1957.
58. SCHOOG, M.
Sulfathioharnstoff, Chemie, Pharmakologie und Klinik. Z. Haut-krkh., 15, 315-318, 1953.
59. SCHREUS, H. TH.
Warum und wie sensibilisiert Marfanil? Hautarzt, 1, 401-404, 1950.
60. SCHULZ, K. H.
Allergien gegenüber aromatischen Amino- und Nitroverbindungen. Berufsdermatosen, 10, 69-91, 1962.
61. SCHULZ, K. H.
Chemische Struktur und allergene Wirkung. Editio Cantor, 1962.
62. SIDI, E., DOBKEVITCH-MORRILL, S.
The injection and ingestion test in cross-sensitivity to the para group. J. invest. dermat., 16, 299-310, 1951.
63. SIDI, E., HINCKY, M.
Les dermites provoquées par les thérapeutiques locales ces dix dernières années. Bull. soc. franc. dermat., 62, 128, 1955.

64. SIDI, E., MAWAS, E.
Les dermites allergiques des piquées. Bull. soc. ophthalm.
franc., 1953, 246-255.
65. SIDI, E., MELKI, G. R.
Rapport entre dermites de cause externe et sensibilisation par voie
interne. Semaine Hop., 1954, 1560-1565.
66. SPIER, H. W.
Dermatologie und Venerologie, herausgegeben von Gottron, H. A.
und Schönfeld, W., Band III, 1, 393 ff., 1959.
67. SPIER, H. W.
Über das Ekzem. Med. Klin., 1953, 1609- 1613.
68. STREMPER, R.
Epicutane Sensibilisierung und Kontaktekzeme durch häufig verord-
nete Medikamente. Ann. univ. Saraviensis, 2, 3-8, 1954.
69. SULZBERGER, M. B.
Tatsachen und Spekulationen auf dem Gebiet der allergischen Der-
matosen. Hautarzt, 5, 520-526, 1954.
70. SULZBERGER, M. B., KANOF, A., BAER, R. L.
Sensitization by topical application of sulfonamides. J. aller., 182,
92, 1947.
71. SULZBERGER, M. B., KANOF, A., BAER, R. L., LÖWENBERG, C. I.
Sensitization by topical application of sulfonamides. J. aller., 18,
92-103, 1947.
72. THULLIEZ, A.
Intolérance de groupe, sensibilisation croisée ou sensibilisation
coenomérique. Extrait de la revue med. de Louvain 1952.

73. THULLIEZ, A., GILLIS-THULLIEZ, E.
L-intolérance coenomérique, improprement appelée intolérance de groupe ou sensibilisation croisée. Arch. belg. dermat., 15, 36-38, 1959.
74. TOCCIOLO, M.
Su di alcuni casi di gravi intolleranze medicamentose (sulfamidici-novocaina). Atti soc. ital. dermat. e delle soc. reg., 30, Suppl. 2., 162, 1955.
75. TUREK, B., BARTOSOVA, L.
Gefahr der Lokalbehandlung mit Sulfonamiden in der Dermatologie. Bratislav. lek. listy 33, 817-823, 1953. Deutsche Zusammenfassung 823-824.
76. TZANCK, A.
Accidents cutanés par sensibilisation à diverses substances contenant toutes une fonction amine primaire substituée en position para. Librairie Louis Arnette, Paris 1942.
77. TZANCK, A., DOBKEVITCH, S.
Les tests en dermatologie. Bull. soc. franc. dermat., 57, 67-69, 1950.
78. TZANCK, A., SIDI, E.
Dermites allergiques. Statistique des dermatoses allergiques étudiées au laboratoire de tests de l'Hospital Saint-Louis durant des années 1949, 1950, 1951. Semaine. Hop. 1952, 3267-3269.
79. TZANCK, A., SIDI, E.
Eczéma à la paraphénylendiamine chez un coiffeur sensibilisé aux sulfonamides par voie génitale. Bull. soc. franc. dermat., 1950, 354.

80. TZANCK, A., SIDI, E., DOBKEVITCH, S.
Dermite par pommade anaesthésique, réaction de groupe. Bull.
soc. franc. dermat., 2, 134-135, 1947.
81. TZANCK, A., SIDI, E. et HERBAULT
Un cas d'intolérance à l'acide para-amino-salicylique. Bull. soc.
franc. dermat., 57, 504-506, 1950.
82. TZANCK, A., SIDI, E., ROUJEAU, J.
Presse med., 55, 188, 1947.
83. VELTMAN, G.
Über die Klinik und Behandlung der Sulfonamidschäden. Med.
Wschr., 2, 406-411, 1948.
84. VILANOVA, X., QUEDA, L. A.
Sensibilización alérgica al grupo "para". Actas dermo-sif. (Madrid),
50, 220-232, 1959.
85. WAGNER, G.
Eine Analyse von 500 Kontaktezemen. Berufsdermatosen, 7, 307-
319, 1959.
86. WALTER, A. M., HEILMEYER, L.
Antibiotikafibel. Georg Thieme Verlag, 1965, 90 ff.
87. WALTHER, H.
Praktische Hinweise auf einige dermatologische Arzneimittelschä-
den. Berufsdermatosen, 8, 89-94, 1960.
88. WEISENBERG, G.
Beitrag zur Überempfindlichkeit auf Sulfonamide und verwandte
Stoffe. Dtsch. med. Wschr., 1954, Nr. 12, Beilage Allergie 6-8.
89. ZINZIUS, J.
Über die Gefahren der lokalen Sulfonamidbehandlung. Med. Klin.,
1949, 756-758.

Herrn Prof. Dr. H.-J. BRANDMANN möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas der Dissertation und für freundlichen Rat und Hilfe, die er mir bei der Durchführung der Testversuche jederzeit gewährte, besonders herzlich meinen Dank aussprechen.

Lebenslauf

Am 19. Juli 1940 wurde ich als erster Sohn des Facharztes Dr. med. Fritz Wurst und seiner Frau Hedwig, geborene Dehn, in München geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Bad Wiessee trat ich 1950 in das Ludwigs-Gymnasium in München ein. Von 1953 bis 1957 war ich in einem Internat der Herrnhuter Brüdergemeinde im Schwarzwald und besuchte dort das Zinzendorf-Gymnasium.

Meine Reifeprüfung legte ich 1960 am Nymphenburger-Gymnasium in München ab.

Von 1960 bis 1966 studierte ich an der Universität München Medizin, wo ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung im April 1962, die ärztliche Vorprüfung im Juli 1963 und die ärztliche Prüfung im Dezember 1966 bestand.

Nach dem Tode meines Vaters begann ich im April 1967 meine Tätigkeit als Medizinalassistent am Kreiskrankenhaus Krumbach/Schwaben, zunächst auf der chirurgischen und dann auf der gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung. Von April 1968 bis Ende Oktober 1968 war ich auf der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Aichach tätig, im November 1968 arbeitete ich an der Dermatologischen- und Poliklinik der Universität München.

Am 1. Dezember 1968 begann ich meine Tätigkeit bei Herrn Prof. Dr. med. J. Schuck auf der gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung des Rotkreuzkrankenhauses in München, wo ich meine Facharztausbildung anzustreben beabsichtige.



